

喜炎平注射液治疗手足口病临床应用特征分析研究

李利寻¹, 王志飞^{1*}, 谢雁鸣¹, 刘志帅², 范海伟³, 庄 严⁴, 吕 朗³

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700
2. 中国人民大学统计学院, 北京 100872
3. 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 江西 赣州 341000
4. 中国人民解放军总医院, 北京 100853

摘 要: **目的** 探索喜炎平注射液治疗手足口病的临床应用特征, 为真实世界研究指导临床实践提供数据支持。**方法** 提取全国 29 家 3 级甲等医院喜炎平注射液治疗手足口病患者电子医疗数据, 运用统计描述和关联规则 Apriori 算法进行分析。**结果** 使用喜炎平注射液治疗手足口病的患者年龄中位数(四分位数) 2 (1, 3) 岁, 男女比例为 1.75 : 1, 常见的并发症为病毒性脑炎、心肌损害和中枢性呼吸衰竭。单日用药剂量为 (80.81±35.52) mg, 用药疗程多在 4~7 d, 住院费用多为 5000 元以下。联合化学药使用一系列对症药及复方氨基酸、维生素类等营养类药物; 联合中药使用了大比例清热剂和部分外用; 喜炎平注射液联合用药关联规则中最频繁的药物项集均出现甘露醇。**结论** 手足口病临床主要采用对症治疗, 联合用药的关联规则分析提示喜炎平注射液联用甘露醇对手足口病合并神经系统受累症状的患者治疗最多。临床用药过程中存在一些不合理的情况。

关键词: 喜炎平注射液; 手足口病; 真实世界研究; 电子医疗数据; Apriori 算法

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)15-4641-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.022

Study on clinical application characteristics of Xiyanping Injection in treatment of hand-foot-mouth disease in real world

LI Li-xun¹, WANG Zhi-fei¹, XIE Yan-ming¹, LIU Zhi-shuai², FAN Hai-wei³, ZHUANG Yan⁴, LYU Lang³

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
2. Statistical Institute of Renmin University of China, Beijing 100872, China
3. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and TCM Injections, Ganzhou 341000, China
4. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To explore the clinical application characteristics of Xiyanping Injection (喜炎平注射液) in the patients with hand-foot-mouth disease (HFMD), so as to provide data support for real-world research directing clinical practice. **Methods** The electronic medical record of patients with HFMD treated by Xiyanping Injection were extracted from 29 large-scale 3A hospitals in China, analyzed by statistical description and association rule Apriori algorithm. **Results** The median (quartile) age of the patients were 2 (1, 3) years old and the ratio of male to female was 1.75 : 1. The common complications of patients were viral encephalitis, myocardial damage and central respiratory failure. The average daily dose was (80.81±35.52) mg, the course of treatment was commonly 4—7 d, and the most hospitalization expenses were less than 5000 yuan. A series of symptomatic drugs and compound amino acid, vitamins and other nutritional drugs were prescribed. For combined traditional Chinese medicine was prescribed a large proportion of heat-clearing agents and some external drugs. Association rule result indicated that mannitol was most commonly used in combination with other drugs. **Conclusion** Symptomatic treatment was mainly used in HFMD and the association rules of combined medication reflect the treatment of neurological involvement by Xiyanping Injection combined mannitol. But, there seems to be irrational phenomena inn the clinical course of medication.

收稿日期: 2021-01-20

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707400, 2018YFC1707410)

作者简介: 李利寻, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为循证中医药真实世界研究。E-mail: lixun_96@163.com

*通信作者: 王志飞, 副研究员, 博士生导师, 研究方向为中药上市后评价。E-mail: wzhtcm@163.com

Key words: Xiyanping Injection; hand-foot-mouth disease; real world study; electronic hospital information system database; Apriori algorithm

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)由肠道病毒感染引起,以肠道病毒71型(EV-A71)、柯萨奇病毒A16型(CV-A16)最常见,属于我国法定报告管理丙类传染病^[1-2],发病存在季节性趋势,目前尚无特效药^[3]。喜炎平注射液具有抗病毒、抗菌、免疫调节的作用^[4-5],被广泛用于HFMD的治疗^[6-11],能显著改善患者症状和缩短住院时间,不良反应发生率^[8-9];被《手足口病诊疗指南(2010年版)》推荐用于重型病例毒热动风证的治疗,被《中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)》推荐用于邪犯肺脾证、湿热毒盛证的治疗^[12-13]。为了解真实世界中喜炎平注射液临床应用于HFMD的基本情况和合并用药规律,验证或发现新的治疗方案,以及为临床治疗提供线索,本研究将用真实世界大样本数据进行探索。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的真实世界医疗电子数据仓库。根据主要诊断国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)编码,纳入其中处方至少使用1次喜炎平注射液的HFMD住院患者,共计20 417例,来自于华北(6)、华南(6)、华中(5)、华东(4)、西南(4)、东北(2)、西北(2)共29家三甲医院。提取的数据结构包括住院西医诊断表、住院中医诊断表、住院结算记录表、住院主记录表、住院检查化验信息表、住院医嘱记录表等。

1.2 数据标准化

因各家医院的数据结构和标准不同,需进行数据标准化。患者共35项信息,应用AI智能化匹配加入人工审核的方法对每项信息进行通用编码。其中疾病诊断信息采用ICD第10次修订版编码,化学药和生物药名称采用药物的解剖学、治疗学及化学分类法(anatomical therapeutic chemical, ATC)编码,中成药名称采用医保编码。

1.3 分析内容及方法

用SAS 9.4软件对患者的年龄、性别等一般信息、诊断信息以及医嘱用药信息进行统计,分类变量用频数和百分比表示,连续变量若呈正态分布,则使用平均值、标准偏差等,若非正态分布用中位

数等进行统计;基于关联规则算法(Apriori)建立模型,利用R软件实现患者的合并用药关联性分析。

2 结果

2.1 患者的一般信息

患者男女比例为1.75:1,年龄中位数(四分位数)为2(1, 3)岁,1.5%患者为1岁以下,86.64%为1~3岁,10.48%为4~6岁,1.10%为7~12岁,0.09%为13~17岁,0.18%为18~45岁,年龄记录缺失235例。

2.2 入院信息

75.54%患者入院科室为内科临床部,16.39%为儿科,1.47%为重症监护病房,0.15%为肿瘤诊疗中心,0.06%为外科临床部,0.06%为血液病科,其他科室占6.29%。20 417例患者中有入院病情记录为16 179条,其中54.33%患者入院病情为急,42.60%为一般,2.95%为危,0.12%为其他。

2.3 住院基本情况

住院天数均值为(6.71±3.39)d,5.43%患者为1~3d,66.17%患者为4~7d,25.66%患者为8~14d,2.57%患者为15~28d。住院费用中位数(四分位数)为3 618.47(2 429.41, 5 888.40)元,67.92%患者为5000元以下,22.37%患者为5000~10 000元,4.50%患者为1万~2万元,2.89%患者为2万~3万元,1.99%患者为3万~5万元,0.33%患者在5万元以上。住院费别56.67%患者为农村合作社,33.97%患者为自费,6.42%患者为医保,2.94%患者为其他。

5220例(25.57%)患者有病重记录,平均病重天数为(3.77±1.37)d,最小值1d,最大值12d;928例(4.55%)患者有病危记录,平均病危天数为(10.39±4.81)d,最小值1d,最大值58d。

2.4 诊断信息

对诊断信息进行分析,发现HFMD患者往往出现病毒性脑炎(30.98%)、心肌损害(18.22%)、中枢性呼吸衰竭(5.49%)、肺水肿(5.05%)等并发症(表1)。

2.5 医嘱用药信息

2.5.1 喜炎平注射液给药途径和剂量 喜炎平注射液83.76%给药途径为静脉滴注,11.73%为输液泵入,3.03%为微量泵入,1.05%为雾化吸入,其他给药途

表 1 患者诊断合并症的频数分布 (前 15)

Table 1 Diagnosis of comorbidities distribution of patients by Xiyanping Injection (top 15)

序号	合并疾病	频数	占比/%	序号	合并疾病	频数	占比/%
1	病毒性脑炎	6325	30.98	9	疱疹性咽峡炎	638	3.12
2	心肌损害	3719	18.22	10	支气管肺炎	531	2.60
3	中枢性呼吸衰竭	1120	5.49	11	贫血	495	2.42
4	肺水肿	1032	5.05	12	肝功能异常	329	1.61
5	气管支气管炎	1009	4.94	13	营养性贫血	144	0.71
6	脑干脑炎	923	4.52	14	肺部感染	136	0.67
7	上呼吸道感染	729	3.57	15	支原体感染	126	0.62
8	休克, 未特指	683	3.35				

经静脉封管、肌内注射、口服、术中备用、胃管注入共计 0.07%。喜炎平注射液给药途径为静脉滴注的患者单次用药剂量累计 4173 条, 均值为 (72.82±35.51)mg, 剂量为 5~25 mg 占比 0.02%, 25~50 mg 占比 5.75%, 50~100 mg 占比 77.14%, 100~250 mg 占比 17.01%, 250~500 mg 占比 0.05%, 0.02% (1 人) 的剂量超过 1000 mg; 单日使用剂量记录累计 3776 条, 均值 (80.81±35.52)mg, 剂量为 5~25 mg 占比 0.03%, 25~50 mg 占比 3.15%, 50~100 mg 占比 78.23%, 100~250 mg 占比 18.51%, 250~500 mg 占比 0.05%, 0.03% (1 人) 的剂量超过 1000 mg。以年龄为自变量, 单日使用剂量为应变量, 回归分析喜炎平注射液每岁的平均日剂量, 发现剂量随年龄呈抛物线变化, 方程为 $f(x) = -0.203\ 37\ x^2 + 4.560\ 64\ x + 79.937\ 16$ 。14 岁以前, 喜炎平注射液剂量随着年龄的增大逐渐增大; 14 岁以后, 剂量随年龄增大逐渐降低。见图 1。

2.5.2 喜炎平注射液用药疗程 用药疗程中位数 (四分位数) 为 5 (4, 7) d, 63.95% 的患者为 4~7 d, 20.86% 的患者为 8~14 d, 14.87% 的患者为 1~3 d, 0.32% 的患者为 15~28 d。

2.5.3 喜炎平注射液合并用药频数分布 除 417 例患者外, 其他患者均存在合并用药的情况。统计患者的合并用药, 药物类别分别为中药 13 种、化学药 163 种, 其中化学药类别中包括 35 种抗感染药物。频数最高的中药、化学药、抗感染药分别为康复新液、甘露醇和干扰素 (表 2); 频数最高的中药类别、西药类别、抗感染药物类别分别是清热剂、维生素类、干扰素类 (表 3)。

2.5.4 喜炎平注射液合并用药关联规则 经关联规则分析, 选取支持度排名前 5 的合并 2 种、3 种药

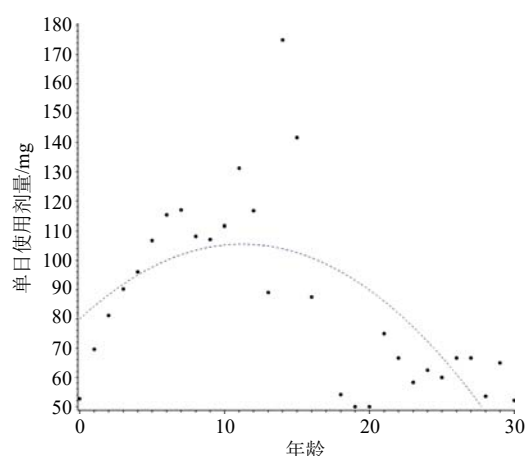


图 1 患者年龄与剂量关系的回归曲线

Fig. 1 Regression curve of age and dose on patients

物项集, 发现项集中都出现了甘露醇, 见表 4。

2.6 出院转归

出院转归治愈 17 179 例 (84.14%), 好转 1687 例 (8.26%), 无效 114 例 (0.56%), 死亡 11 例 (0.05%), 有 1426 例患者出院转归记录缺失。

2.7 单日用药剂量、疗程、疗效与年龄的交叉描述

将患者出院转归为“好转、无效、死亡”标记为未治愈, 同时提取具有单日用药剂量、疗程、年龄和出院转归记录的患者信息, 以年龄分层对以上信息进行频数统计。因其他年龄段数据量太少, 故只列出 1~3 岁、4~6 岁、7~12 岁年龄段的结果 (表 5~7)。

3 讨论

3.1 喜炎平注射液的基本应用情况

喜炎平注射液治疗 HFMD 最常用的单次用药剂量和单日用药剂量均为 50~100 mg (77.14%, 78.23%), 根据年龄与剂量的回归分析, 发现平均单日用药剂量随年龄呈抛物线变化。14 岁以前, 剂量随着年龄的增大逐渐增大; 14 岁以后, 剂量随年

表 2 喜炎平注射液合并中西药频数分布 (前 20)

Table 2 Frequency distribution of Xiyanping Injection combined with Chinese and Western drugs (top 20)

序号	化学药	频数	占比/%	中药	频数	占比/%	抗感染药	频数	占比/%
1	甘露醇	7467	36.57	康复新液 (外用药)	6411	31.40	干扰素	5863	28.72
2	布洛芬	5988	29.33	醒脑静注射液	2039	9.99	头孢呋辛	2608	12.77
3	干扰素	5863	28.72	消炎止痛膏 (外用药)	1895	9.28	青霉素	1937	9.49
4	磷肌酸	5607	27.46	肺力咳合剂	692	3.39	阿糖腺苷	1480	7.25
5	水合氯醛	4781	23.42	热毒宁注射液	669	3.28	美洛西林	1267	6.21
6	复方氨基酸	4618	22.62	牛黄清心丸	570	2.79	标准的人免疫球蛋白	1058	5.18
7	纳美芬	3313	16.23	复方紫草油 (外用药)	493	2.41	利巴韦林	986	4.83
8	氨溴索	2981	14.60	醒脾养儿颗粒	451	2.21	克林霉素	607	2.97
9	对乙酰氨基酚	2977	14.58	双料喉风散 (外用药)	381	1.87	拉氧头孢	519	2.54
10	肝素	2831	13.87	安宫牛黄丸	359	1.76	头孢他啶	503	2.46
11	头孢呋辛	2608	12.77	蒙脱石散制剂 (外用药)	343	1.68	磺苄西林	375	1.84
12	呋塞米	2429	11.90	双黄连颗粒	288	1.41	阿莫西林和酶抑制剂	344	1.68
13	吡喹酮	2053	10.06	痰热清注射液	285	1.40	头孢唑林	296	1.45
14	西咪替丁	2044	10.01	清热解毒口服液	256	1.25	头孢曲松	288	1.41
15	青霉素	1937	9.49	锡类散 (外用药)	243	1.19	头孢硫脒	267	1.31
16	维生素 C	1545	7.57	小儿咳喘灵口服液	204	1.00	阿奇霉素	256	1.25
17	阿糖腺苷	1480	7.25	开喉剑喷雾剂 (儿童型) (外用药)	186	0.91	阿昔洛韦	218	1.07
18	地塞米松	1470	7.20	小柴胡颗粒	163	0.80	美罗培南	191	0.94
19	酚妥拉明	1348	6.60	柴胡注射液	127	0.62	甲硝唑	92	0.45
20	咪达唑仑	1345	6.59	云南白药 (外用药)	50	0.24	头孢哌酮	90	0.45

表 3 喜炎平注射液合并药物类别频数分布 (前 10)

Table 3 Frequency distribution of categories of Xiyanping Injection combined with drugs (top 10)

序号	中西药类别	频数	占比/%	抗感染药物类别	频数	占比/%
1	清热剂	16 736	81.97	干扰素类	8903	43.61
2	维生素类	12 508	61.26	消毒灭菌药	6317	30.94
3	干扰素类	8903	43.61	第 2 代头孢菌素	2747	13.45
4	免疫增强剂	7512	36.79	免疫球蛋白类	2583	12.65
5	渗透作用的轻泻药	7467	36.57	核苷类和核苷酸类药, 逆转录酶抑制剂除外	2515	12.32
6	消毒灭菌药	6317	30.94	广谱青霉素类	1640	8.03
7	局部用非甾体消炎药	5988	29.33	第 3 代头孢菌素	1581	7.74
8	其他心脏病用药	5657	27.71	青霉素 (含 β -内酰胺酶抑制剂) 类复方	633	3.10
9	醛类及其衍生物	4781	23.42	林可酰胺类	607	2.97
10	复方氨基酸	4618	22.62	第 1 代头孢菌素	561	2.75

龄增大逐渐降低。喜炎平注射液治疗 HFMD 最常见的疗程为 4~7 d (63.95%)。合并用药频数最高的中药、化学药、抗感染药分别为康复新液、甘露醇和干扰素; 频数最高的中药类别、化学药类别、抗感染药物类别分别是清热剂、维生素类、干扰素类。

根据医嘱用药信息, 喜炎平注射液给药途径存在输液泵入、微量泵入等超说明书使用的现象, 给药剂量出现了单次用药剂量和单日用药剂量超过 1000 mg 极端剂量的不合理使用现象, 建议严格按照说明书规定的用法用量来用药。

表4 喜炎平注射液合并用药关联规则 (支持度前5)

Table 4 Pharmaceutical correlations combined with Xiyanping Injection (top 5 in support)

合并用药	关联规则	支持度	置信度
2种	水合氯醛→甘露醇	20.81	87.00
	纳美芬→甘露醇	15.73	94.90
	呋塞米→甘露醇	9.80	80.70
	醒脑静注射液→甘露醇	8.35	81.90
	西咪替丁→甘露醇	8.30	81.20
3种	布洛芬, 纳美芬→甘露醇	10.38	93.30
	布洛芬, 水合氯醛→甘露醇	10.33	88.30
	磷肌酸, 纳美芬→甘露醇	8.81	92.40
	水合氯醛, 纳美芬→甘露醇	8.69	98.30
	水合氯醛, 磷肌酸→甘露醇	7.74	87.90

3.2 使用喜炎平注射液治疗的 HFMD 患者发病年龄及诊断特点

本研究显示, 纳入的喜炎平注射液治疗 HFMD 患者多为学龄前儿童, 尤其婴幼儿 (1~3 岁, 86.64%) 是 HFMD 的高发人群, 男性高发于女性, 这与多篇已发表文献相似^[3,14]。诊断信息显示喜炎平注射液治疗的 HFMD 患者患上呼吸道感染合并症的频率靠前。既往文献表明 HFMD 一般具有 3~7 d 潜伏期, 期间患者没有明显的前驱症状。部分病例早期只表现为发热, 无皮疹及其他表现, 临床诊断困难^[15]。有研究表示 36% 医院就诊 HFMD 患者被诊断为“疱疹性咽峡炎”“上呼吸道感染”等非传染性疾病^[16]。这些线索提示在 HFMD 流行季节的流行地区对以呼吸道感染症状就诊的患者应考虑

表5 1~3岁患者交叉描述频数分布

Table 5 Frequency distribution of discharge outcome under different course and dosage of administration in patients aged one to three years

日剂量/mg	疗效	疗程					合计
		1~3 d	4~7 d	8~14 d	15~28 d	>28 d	
[25, 50)	治愈/例	4	46	4	1	0	55
	未治愈/例	1	3	0	0	0	4
	治愈率/%	90	93.88	100	100	0	93.22
[50, 100]	治愈/例	116	1424	164	1	1	1706
	未治愈/例	43	57	9	1	0	110
	治愈率/%	72.96	96.15	94.80	50	100	93.94
(100, 250)	治愈/例	19	255	22	0	0	296
	未治愈/例	8	12	0	0	0	20
	治愈率/%	70.37	95.51	100	0	0	93.67
合计	治愈/例	139	1725	190	2	1	2057
	未治愈/例	52	72	9	1	0	134
	治愈率/%	72.77	95.99	95.48	66.67	100	93.88

表6 4~6岁患者交叉描述频数分布

Table 6 Frequency distribution of discharge outcome under different course and dosage of administration in patients aged four to six years

日剂量/mg	疗效	疗程			合计
		1~3 d	4~7 d	8~14 d	
[50, 100]	治愈/例	21	160	15	196
	未治愈/例	4	2	1	7
	治愈率/%	84.00	98.77	93.75	96.55
(100, 250)	治愈/例	26	173	8	207
	未治愈/例	4	5	0	9
	治愈率/%	86.67	97.19	100	95.83
合计	治愈/例	47	333	23	403
	未治愈/例	8	7	1	16
	治愈率/%	85.45	97.94	95.83	96.18

表 7 7~12 岁患者交叉描述频数分布

Table 7 Frequency distribution of discharge outcome under different course and dosage of administration in patients aged seven to 12 years

日剂量/mg	疗效	疗程			合计
		1~3 d	4~7 d	8~14 d	
[50, 100]	治愈/例	2	18	0	20
	未治愈/例	2	1	0	3
	治愈率/%	50	94.74	0	86.95
(100, 250)	治愈/例	1	1	0	2
	未治愈/例	11	48	3	62
	治愈率/%	8.33	2.04	0	3.13
合计	治愈/例	3	19	0	22
	未治愈/例	13	49	3	65
	治愈率/%	18.75	27.94	0	25.29

HFMD 的可能性,如条件许可做病原学检测以防漏诊^[15]。

3.3 喜炎平注射液治疗 HFMD 患者的常见并发症及用药特点

通过对 HFMD 患者的诊断信息分析,可知喜炎平注射液治疗 HFMD 合并病毒性脑炎、心肌损害、中枢性呼吸衰竭、肺水肿等重症并发症^[3]相对合并其他并发症比例较大。重症 HFMD 难治的原因是过量的病毒增殖和过激的炎症反应^[17]。EV-A71 病毒可引发 HFMD 严重的神经系统并发症^[18-19]。喜炎平注射液有效成分为穿心莲内酯总磺化物,穿心莲内酯能抑制病毒脱壳,从而减少能有效复制的 EV-A71 病毒^[20]。喜炎平注射液可以提升 EV-A71 重症感染模型乳鼠的脾 T 淋巴细胞数量、减轻炎症损伤^[21]。这说明喜炎平注射液可能在重症 HFMD 患者的治疗中发挥着一定的作用。根据文献报道,某医院 2010—2013 年肠道病毒感染住院患者伴发神经系统受累的发生率为 12.3%~34.7%,呼吸道感染的发生率为 27.6%~47.5%,心肌损伤的发生率为 1.2%~10.1%,一项 32 974 例大样本病例报告调查的研究表明 HFMD 患者出现并发症的概率为 1.33%,并发症发生先后顺序为心肌炎>肺炎/支气管肺炎>脑炎/脑膜炎>贫血^[22-23]。使用喜炎平注射液的 HFMD 患者合并病种类与这些文献报道的基本一致,而发生率各不相同。喜炎平注射液合并用药关联规则分析表明,最频繁的药物项集均出现甘露醇,体现出喜炎平注射液合并使用甘露醇可用于神经系统受累 HFMD 患者的治疗;喜炎平注射液

与甘露醇、纳美芬联用可能用于治疗 HFMD 并发颅内高压和脑部损伤^[24];喜炎平注射液与甘露醇、水合氯醛、磷肌酸 3 药联用可能用于 HFMD 并发颅内高压伴发惊厥和心肌损害的治疗。

根据喜炎平注射液治疗 HFMD 患者的诊断信息发现部分患者并发贫血。多个地区的研究报道贫血和 HFMD 具有一定相关性,贫血导致机体携氧能力减弱,抵抗力下降,发生感染的可能性增大。在 HFMD 的高发季节前加强患者营养、预防贫血,对其预防有重要的意义^[25-26]。合并用药分析结果显示 HFMD 患者在使用喜炎平注射液的同时合并使用了化学药复方氨基酸、维生素类的营养性药物,固护脾气的醒脾养儿颗粒等中成药,可能有助于改善患者的营养状态。

3.4 合并用药与指南基本相符

合并用药信息显示,喜炎平注射液联合中药种类多为清热剂,符合中医认为 HFMD 属于“瘟疫、温热夹湿”等范畴的病因病机^[3]。合并使用化学药干扰素可抗病毒;布洛芬和对乙酰氨基酚可退热,酌情使用免疫球蛋白和地塞米松控制脑脊髓炎和持续高热;甘露醇和呋塞米可降低颅压;咪达唑仑和水合氯醛可止惊;酚妥拉明可控制血压升高,这与《手足口病诊疗指南(2018 年版)》基本符合。合并用药中还使用了吡哆美辛和西咪替丁这 2 种药,据报道循环衰竭是重症 HFMD 患者的主要死因^[3],吡哆美辛可抑制血小板激活,逆转血液高凝状态^[27];西咪替丁可以抗组胺促进溃疡愈合,并提高 T 淋巴细胞的转化率,调节免疫和抗病^[28],这可能是用药原

因。但对于儿童人群需注意，吡啶美辛不可超说明书规定的年龄范围用药，且需警惕吡啶美辛导致消化道出血的副作用^[29]，注意调整剂量和用药疗程。

3.5 影响喜炎平注射液疗效的可能因素具有多样性

喜炎平注射液法定说明书规定儿童每天静脉滴注按体质量 5~10 mg/kg，最高剂量不能超过 250 mg。交叉描述结果显示大部分患者用药剂量较低。1~12 岁患者日剂量 50~100 mg，疗程 4~7 d 治愈率最高；各年龄段平均治愈率有所不同，4~6 岁 (96.18%)>1~3 岁 (93.88%)>7~12 岁 (25.29%)。1~6 岁患者用药剂量为 50~100 mg，疗程为 4~7 d 疗效更好，推测喜炎平注射液对于病情较轻的学龄前儿童患者，疗效比较稳定；当用药疗程低于 3 d，有一定临床疗效改善情况下，适当延长治疗时间可能会取得更好的疗效，而对于学龄期儿童可能感染致病菌或病情更为复杂，需要鉴别诊断用药。这为更好应用喜炎平注射液提供了线索，但需前瞻性研究来验证。

3.6 合并中药外用药在 HFMD 临床应用价值方面有待开发

电子病历中出现了部分喜炎平注射液合并中成药外用药。《小儿卫生总微论方·唇口病论》述“风毒湿热，随其虚处所著，搏于血气，则生疮疡”。湿邪和热毒蕴阻于局部，气滞血瘀是 HFMD 患者出现皮疹的病机。口腔疱疹造成的疼痛可能影响 HFMD 患者饮食，其他部位的疱疹可能会因抓挠造成破溃。合并的中药中，康复新液具有通利血脉、养阴生肌的作用；锡类散解毒化腐；云南白药化瘀止血，活血止痛。以上药物的应用基本符合 HFMD 的病机，且疗效均已得到临床验证^[30-32]，说明临床应用喜炎平注射液等清热药物治疗 HFMD 患者时，适当配伍使用一些活血、解毒、生肌的外用中成药进行局部溃破皮损治疗，可能会取得一定的效果。然而除康复新液外，其他中药外用药应用频数总体较少，说明其临床价值还有待进一步的开发。

4 结论

本研究是基于全国 29 家三甲医院信息系统 (hospital information system, HIS)，分析了喜炎平注射液治疗 HFMD 的真实世界临床应用特征，发现了 HFMD 患者常见的并发症和喜炎平注射液的应用线索。药物治疗规律基本与指南相符，化学药对于 HFMD 治疗暂未有比较理想的药物，还是多使用干扰素抗病毒，兼使用其他降颅压、退热、止惊等

对症药以及复方氨基酸等营养类药；中药配伍使用养阴生肌的康复新液、固护脾气的醒脾养儿颗粒以及其他外用药进行对症处理；关联规则显示甘露醇常与其他药物联合使用，说明治疗 HFMD 患者时，需要注意预防脑炎和降低颅内压。

本研究也存在一些不足：①由于 HIS 数据并非基于临床科研而设计，而是记录临床诊疗真实过程，数据不可避免存在混杂和缺失，因此前期需进行清理和标准化，可能导致原数据信息量丢失和偏差。②交叉分析的结果需要通过更深入的相关性回归分析或前瞻性的试验来验证。③本研究以应用喜炎平注射液的 HFMD 患者为研究对象，具有一定的局限性，不能代表 HFMD 患者的总体情况，仅供临床参考。④仍有一些地方需要完善，如对指标之间进行关联度分析，根据患者年龄和病情轻重进行分层分析，以及探索儿童体质量和喜炎平注射液用药剂量之间的关系等。今后可尝试深入挖掘，使分析更加细致。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 齐特, 黄郁晶, 吉耀华, 等. 2014—2018 年沈阳地区手足口病病原分布及流行特征 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(7): 648-652.
- [2] 李艺璇, 王岳, 王伟炳, 等. 不同疫苗覆盖场景下上海市和浙江省手足口病发病负担预测的动力学模型 [J]. 复旦学报: 医学版, 2020, 47(4): 513-520.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(3): 193-198.
- [4] 朱丽, 陈词, 吴秀清. 喜炎平注射液在儿科领域的应用现状 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(1): 12-16.
- [5] 王一民, 吕朗, 范海伟, 等. 喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 468-476.
- [6] 续畅, 吴汀溪, 廖音, 等. 喜炎平注射液联合干扰素治疗小儿手足口病的临床疗效 Meta 分析 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(2): 45-49.
- [7] 田小燕, 李元霞. 利巴韦林和喜炎平联合治疗小儿轻度手足口病的效果分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 409-412.
- [8] 曲晓宇, 周微, 张四喜, 等. 喜炎平注射液治疗小儿手足口病疗效的 Meta 分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(1): 6-11.
- [9] 朱庆龄, 杨声坪, 刘倩, 等. 喜炎平对比利巴韦林治疗手足口病的 meta 评价 [J]. 临床儿科杂志, 2013,

- 31(11): 1086-1090.
- [10] 王晶, 任吉祥, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液治疗手足口病的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3215-3222.
- [11] 朱庆龄, 杨声坪, 刘倩, 等. 喜炎平对比利巴韦林治疗手足口病的 meta 评价 [J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(11): 1086-1090.
- [12] 汪受传, 王雷, 尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病 (修订) [J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 734-740.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版) [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [14] 胡跃华, 肖革新, 郭莹, 等. 2008—2011 年中国大陆手足口病流行特征分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(8): 693-697.
- [15] 黄忠会, 向庆余, 曹全斌, 等. 手足口病早期误诊 18 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(6): 1376-1377.
- [16] 王小莉. 北京市手足口病疾病负担及其 EV-A71 疫苗接种效果的评价研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2019.
- [17] 林克武, 徐志伟. 穿心莲内酯对肠道病毒 71 感染小鼠免疫功能及肠道菌群的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2602-2604.
- [18] 李佩青, 杨思达. 手足口病神经系统并发症的临床管理 [J]. 中国临床神经科学, 2018, 26(4): 418-429.
- [19] Yang S D, Li P Q, Li Y M, *et al.* Clinical manifestations of severe Enterovirus 71 infection and early assessment in a Southern China population [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 153.
- [20] 王冬音. 穿心莲内酯抑制肠道病毒 D68 复制的作用机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [21] 管晨, 李敏, 任庆杰, 等. 穿心莲内酯通过抗炎和调节免疫提高 EV71 感染小鼠的生存率 [J]. 免疫学杂志, 2013, 29(9): 737-744.
- [22] 王连森. 手足口病流行病学及病原学研究 [D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [23] 周红桃. 广东省 2009-2013 年的手足口病流行病学与临床特征 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [24] 魏晋琪, 夏晓萍, 路楷, 等. 康复训练联合纳美芬对重型颅脑损伤急性期脑血管痉挛的治疗及对内皮素-1 和 NO 的影响 [J]. 临床输血与检验, 2020, 22(4): 408-412.
- [25] 曾圣涛, 黎艳梅. 缺铁性贫血与手足口病的关联性分析 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(6): 116.
- [26] 邓坤仪, 吴少珍, 李丽莲, 等. 重复感染手足口病患儿血细胞参数分析 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 851-853.
- [27] 胡志秋, 苏畅, 茅安炜, 等. 吡啶美辛对结肠癌复发转移患者免疫及凝血状态的影响 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(4): 289-294.
- [28] 罗宗初, 唐群兰, 鲁霞, 等. 病毒唑联合西咪替丁治疗手足口病 45 例疗效观察 [J]. 北方药学, 2013, 10(4): 14.
- [29] 蔡林, 潘楠楠, 石姗平. 《国家基本药物目录》(2009 版) 中非甾体抗炎药的临床安全性 [J]. 中国药房, 2013, 24(12): 1140-1142.
- [30] 宋文娟, 乔学军. 导赤合剂合锡类散内外合治手足口病 32 例 [J]. 中国中医急诊, 2012, 21(2): 268-269.
- [31] 蓝永乐. 康复新液联合蒙脱石散治疗手足口病所致手足、臀部皮疹及皮肤溃疡的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(11): 127-128.
- [32] 甘冰, 卢丽霞. 利多卡因联合云南白药治疗手足口病口腔溃疡的疗效观察 [J]. 护理实践与研究, 2014, 11(8): 73-74.

[责任编辑 潘明佳]